

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-112849

(P2005-112849A)

(43) 公開日 平成17年4月28日 (2005.4.28)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A61K 9/48  
A61J 3/07  
A61K 47/28  
A61K 47/36

F1

A61K 9/48  
A61J 3/07  
A61J 3/07  
A61K 47/26  
A61K 47/36

テーマコード (参考)

4C076

審査請求 未請求 請求項の数 17 OL (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2004-264612 (P2004-264612)  
(22) 出願日 平成16年9月10日 (2004.9.10)  
(31) 優先権主張番号 特願2003-323659 (P2003-323659)  
(32) 優先日 平成15年9月16日 (2003.9.16)  
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 391010976  
富士カプセル株式会社  
静岡県富士宮市中大里1035番地  
(74) 代理人 100081385  
弁理士 堀川 修治

(72) 発明者 加藤 至康  
静岡県富士宮市外神泉町262-3  
(72) 発明者 柴田 一郎  
静岡県富士宮市小泉2388-24  
(72) 発明者 皆川 伸昌  
静岡県富士宮市骨木1075  
(72) 発明者 渡辺 和彦  
静岡県富士宮市ひばりが丘548

Fターム (参考) 4C076 AA56 AA58 AA60 DD08 DD23  
DD30 DD38 DD60 EE06 EE30  
EE38 FF70 GG31

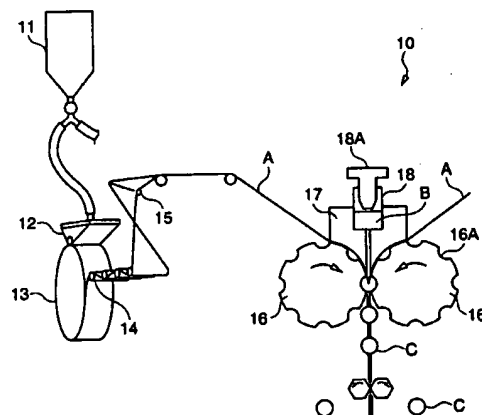
(54) 【発明の名称】 軟カプセル皮膜組成物及びそれを用いた軟カプセル製造方法

## (57) 【要約】

【課題】 カプセル化のために加熱を必要としない植物性の軟カプセル皮膜組成物及びそれを用いた軟カプセル製造方法を提供すること。

【解決手段】 軟カプセル皮膜組成物であって、カッパカラギナンとデンプンと可塑剤及び水からなるもの。

【選択図】 図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

カッパカラギーナンとデンプンと可塑剤及び水からなる軟カプセル皮膜組成物。

## 【請求項 2】

前記デンプンが未変性デンプン、デンプン誘導体、酸処理デンプン及びデンプン分解物からなる群から選ばれる 1 種類以上である請求項 1 に記載の軟カプセル皮膜組成物。

## 【請求項 3】

前記デンプンが酸処理デンプンのみ、又は酸処理デンプンと、未変性デンプン、デンプン誘導体及びデンプン分解物からなる群から選ばれる 1 種類以上との組み合わせである請求項 1 に記載の軟カプセル皮膜組成物。

10

## 【請求項 4】

前記酸処理デンプンが酸処理ヒドロキシプロピル化タピオカデンプン、酸処理ヒドロキシプロピル化トウモロコシデンプン、酸処理ヒドロキシプロピル化バイレショデンプン及び酸処理ヒドロキシプロピル化小麦デンプンからなる群から選ばれる 1 種類以上である請求項 1～3 のいずれかに記載の軟カプセル皮膜組成物。

## 【請求項 5】

乾燥前の皮膜液段階で前記デンプンの配合量が 35～50 重量%、より好ましくは 38～47 重量%である請求項 1～4 のいずれかに記載の軟カプセル皮膜組成物。

## 【請求項 6】

前記デンプンの配合量のうちの 50% 以上が酸処理ヒドロキシプロピル化タピオカデンプン、酸処理ヒドロキシプロピル化トウモロコシデンプン、酸処理ヒドロキシプロピル化バイレショデンプン及び酸処理ヒドロキシプロピル化小麦デンプンからなる群から選ばれる 1 種類以上である請求項 1～5 のいずれかに記載の軟カプセル皮膜組成物。

20

## 【請求項 7】

乾燥前の皮膜液段階で前記カッパカラギーナンの配合量が 1.3～2.3 重量%である請求項 1～6 のいずれかに記載の軟カプセル皮膜組成物。

## 【請求項 8】

乾燥前の皮膜液段階で前記水の配合量が 30～50 重量%、より好ましくは 34～46 重量%である請求項 1～7 のいずれかに記載の軟カプセル皮膜組成物。

30

## 【請求項 9】

前記可塑剤がグリセリン、糖アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、単糖類及び二糖類からなる群から選ばれる 1 種類以上である請求項 1～8 のいずれかに記載の軟カプセル皮膜組成物。

## 【請求項 10】

乾燥前の皮膜液段階で前記可塑剤の配合量が 10～25 重量%である請求項 1～9 のいずれかに記載の軟カプセル皮膜組成物。

## 【請求項 11】

前記カッパカラギーナンに対する比率が 1:0～1:3 のイオタカラギーナンを更に含有する請求項 1～10 のいずれかに記載の軟カプセル皮膜組成物。

40

## 【請求項 12】

乾燥前の皮膜液段階で 0.1 重量%以下のカリウム塩を更に含有する請求項 1～11 のいずれかに記載の軟カプセル皮膜組成物。

## 【請求項 13】

乾燥前の皮膜液段階で 0.1 重量%以下の塩化ナトリウムを更に含有する請求項 1～12 のいずれかに記載の軟カプセル皮膜組成物。

## 【請求項 14】

乾燥前の皮膜液段階で 0.1 重量%以下のニコチン酸アミドを更に含有する請求項 1～13 のいずれかに記載の軟カプセル皮膜組成物。

## 【請求項 15】

乾燥前の皮膜液段階で 1.2 重量%以下のグリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤を更

50

に含有する請求項 1 ～ 1 4 のいずれかに記載の軟カプセル皮膜組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 ～ 1 5 のいずれかに記載の皮膜組成物の溶液を回転ドラム上に展延することにより皮膜シートに成形する工程において、回転ドラムを 50～80℃に加熱することにより、皮膜シートに機械的強度と圧着のための接着力を付加させる軟カプセル製造方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 の工程により成形された皮膜シートを加熱せずに圧着することによりカプセル化する軟カプセル製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、医薬品、食品、化粧品、医薬部外品など幅広い分野で応用される軟カプセルのための皮膜組成物に係り、特に植物性の軟カプセル皮膜組成物として、カッパカラギーナンとデンプンを用いた軟カプセル皮膜組成物及びそれを用いた軟カプセル製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

軟カプセルの製法の 1 つであるロータリーダイ式は、特許文献 1 に記載の如く、皮膜組成物の溶液をカプセル充填機の両側にある冷却した回転ドラムに展延することによりシート状とし、その皮膜シートを回転する円筒金型（ダイロール）の間に送り、これと連動するポンプのピストンで内容物を圧入し、両金型の圧切によってカプセルを成形する。このとき、セグメントにより皮膜シートは適温に熱せられ、圧力とヒートシールによって接着面の完全な軟カプセルを得る。

20

【0003】

この方式による成形に供される皮膜組成物に求められる性質は、皮膜シートの成形から充填までの連続工程に耐え得る機械的強度とヒートシールのためのゾルーゲル熱可逆性である。従来は、軟カプセル皮膜組成物としてこれらの特性を高度なレベルで兼ね備えたゼラチンが用いられていた。

【0004】

一方、近年、BSE や宗教上の理由から、主にウシ、ブタ等の骨、皮を原料とするゼラチンに代わる植物性の軟カプセル皮膜組成物として天然・水溶性高分子を用いたものが開示されている。

30

【特許文献 1】特表 2003-519174

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

ゼラチンや天然・水溶性高分子を用いた軟カプセル皮膜組成物は、カプセル化のためのヒートシールの際に内容物が高温（40℃以上）に晒され変性するおそれがある。特に天然・水溶性高分子ゲルの融点はゼラチンゲルの融点よりも高いため、内容物がより高温に晒され変性するおそれが一層高くなる。そのため、耐熱性の弱い薬物などの内容物を低い温度で封入できる植物性の軟カプセル皮膜組成物が望まれる。

40

【0006】

本発明の課題は、カプセル化のために加熱を必要としない植物性の軟カプセル皮膜組成物及びそれを用いた軟カプセル製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

請求項 1 の発明は、カッパカラギーナンとデンプンと可塑剤及び水からなる軟カプセル皮膜組成物である。

【0008】

請求項 2 の発明は、請求項 1 の発明において更に、前記デンプンが未変性デンプン、デ

50

ンブン誘導体、酸処理デンプン及びデンプン分解物からなる群から選ばれる１種類以上であるようにしたものである。

【０００９】

請求項３の発明は、請求項１の発明において更に、前記デンプンが酸処理デンプンのみ、又は酸処理デンプンと、未変性デンプン、デンプン誘導体及びデンプン分解物からなる群から選ばれる１種類以上との組み合わせであるようにしたものである。

【００１０】

請求項４の発明は、請求項１～３のいずれかの発明において更に、前記酸処理デンプンが酸処理ヒドロキシプロピル化タピオカデンプン、酸処理ヒドロキシプロピル化トウモロコシデンプン、酸処理ヒドロキシプロピル化バイレショデンプン及び酸処理ヒドロキシプロピル化小麦デンプンからなる群から選ばれる１種類以上であるようにしたものである。

10

【００１１】

請求項５の発明は、請求項１～４のいずれかの発明において更に、乾燥前の皮膜液段階で前記デンプンの配合量が３５～５０重量％、より好ましくは３８～４７重量％であるようにしたものである。

【００１２】

請求項６の発明は、請求項１～５のいずれかの発明において更に、前記デンプンの配合量のうちの５０％以上が酸処理ヒドロキシプロピル化タピオカデンプン、酸処理ヒドロキシプロピル化トウモロコシデンプン、酸処理ヒドロキシプロピル化バイレショデンプン及び酸処理ヒドロキシプロピル化小麦デンプンからなる群から選ばれる１種類以上であるようにしたものである。

20

【００１３】

請求項７の発明は、請求項１～６のいずれかの発明において更に、乾燥前の皮膜液段階で前記カップカラギーナンの配合量が１．３～２．３重量％であるようにしたものである。

【００１４】

請求項８の発明は、請求項１～７のいずれかの発明において更に、乾燥前の皮膜液段階で前記水の配合量が３０～５０重量％、より好ましくは３４～４６重量％であるようにしたものである。

【００１５】

請求項９の発明は、請求項１～８のいずれかの発明において更に、前記可塑剤がグリセリン、糖アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、単糖類及び二糖類からなる群から選ばれる１種類以上であるようにしたものである。

30

【００１６】

請求項１０の発明は、請求項１～９のいずれかの発明において更に、乾燥前の皮膜液段階で前記可塑剤の配合量が１０～２５重量％であるようにしたものである。

【００１７】

請求項１１の発明は、請求項１～１０のいずれかの発明において更に、前記カップカラギーナンに対する比率が１：０～１：３のイオタカラギーナンを更に含有するようしたものである。

【００１８】

請求項１２の発明は、請求項１～１１のいずれかの発明において更に、乾燥前の皮膜液段階で０．１重量％以下のカリウム塩を更に含有するようしたものである。

40

【００１９】

請求項１３の発明は、請求項１～１２のいずれかの発明において更に、乾燥前の皮膜液段階で０．１重量％以下の塩化ナトリウムを更に含有するようしたものである。

【００２０】

請求項１４の発明は、請求項１～１３のいずれかの発明において更に、乾燥前の皮膜液段階で０．１重量％以下のニコチン酸アミドを更に含有するようしたものである。

【００２１】

請求項１５の発明は、請求項１～１４のいずれかの発明において更に、乾燥前の皮膜液

50

段階で1.2重量%以下のグリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤を更に含有するようにしたものである。

【0022】

請求項16の発明は、請求項1～15のいずれかに記載の皮膜組成物の溶液を回転ドラム上に展延することにより皮膜シートに成形する工程において、回転ドラムを50～80℃に加熱することにより、皮膜シートに機械的強度と圧着のための接着力を付加させる軟カプセル製造方法である。

【0023】

請求項17の発明は、請求項16の工程により成形された皮膜シートを加熱せずに圧着することによりカプセル化する軟カプセル製造方法である。

10

【発明の効果】

【0024】

本発明者らは、カッパカラギーナンとデンプンと可塑剤と水からなる皮膜組成物を用いて皮膜シートを成形し、尚且つ、皮膜シートの成形時に回転ドラムを加熱して皮膜シートを乾燥することにより、金型による皮膜シートへの内容物充填段階で皮膜シートを加熱してヒートシールすることなく、皮膜シートの圧着により内容物を密封することができ、内容物を高温に晒すことなく低い温度で封入でき、内容物を充填時の加熱から保護できることを発見した。

【0025】

周知のように、カッパカラギーナンは熱可逆性のゲルを形成する天然・水溶性高分子であり、食品添加物、医薬品添加物などに使用されている。カッパカラギーナンは脆いゲルを形成するため、単体では機械的強度に問題がある。また、カラギーナンの中に異なるタイプのイオタカラギーナンがあり、こちらは粘弾性のあるゲルを形成するが、単体では十分な機械的強度が得られない。また、両者はともに単体では圧着しない。

20

【0026】

本発明の皮膜組成物を構成するデンプンは、好適には、未変性デンプン、デンプン誘導体、酸処理デンプン及びデンプン分解物からなる群から選ばれる1種類以上である。より好適には、酸処理デンプンのみ、又は酸処理デンプンと、未変性デンプン、デンプン誘導体及びデンプン分解物からなる群から選ばれる1種類以上との組み合わせである。

30

【0027】

本発明のために好適なデンプンは、ヒドロキシプロピル化デンプンを酸処理により低粘度化したものである。より好適には、酸処理ヒドロキシプロピル化タピオカデンプンである。他のデンプンは、酸処理ヒドロキシプロピル化タピオカデンプンと併用することにより、本発明の組成物に、例えば柔軟性、易崩壊性などの特性を持たせることができる。

【0028】

本発明者らは、カッパカラギーナンに一定量以上のデンプンを加えたときに機械的強度と圧着のための接着力が備わることを見出した。カッパカラギーナンに加えるデンプン量を徐々に増加させていくと、デンプン量の増加に伴って機械的強度が落ちていくが、ある量（乾燥前の皮膜液段階で35重量%以上）を超えると、デンプンのもつ皮膜形成性との相乗効果により十分な機械強度が得られることが分かった。また、デンプン量の増加により、圧着による軟カプセル成形に必要な接着力も得られることが分かった。即ち、本発明の皮膜組成物中に配合できるデンプン量は、乾燥前の皮膜液段階で35～50重量%、より好ましくは38～47重量%である。また、全デンプン量のうち、酸処理ヒドロキシプロピル化タピオカデンプンが占める割合は50%以上が好ましい。

40

【0029】

一方、イオタカラギーナンは、デンプン量の増加に伴い機械強度も落ちていき、最終的にはゲル化しなくなってしまった。本発明による皮膜組成物中のカッパカラギーナンの添加量は、乾燥前の皮膜液段階で1.3～2.3%が好ましい。

【0030】

本発明の皮膜組成物中の水の添加量は、乾燥前の皮膜液段階で30～50重量%、より好ま

50

しくは34～46重量%である。

【0031】

本発明に使用できる可塑剤は、グリセリン、糖アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、単糖類、二糖類などである。また、可塑剤の添加量は乾燥前の皮膜液段階で10～25重量%が好ましい。

【0032】

カップカラギーナンとイオタカラギーナンとの組み合わせにより、本発明の皮膜組成物による皮膜シートに弾力性を付与することができる。カップカラギーナンに対して添加できるイオタカラギーナンの比率は1:0～1:3である。イオタカラギーナンの添加量がカップカラギーナンの添加量を上回るとゲル化が遅くなり、回転ドラムでの皮膜シート形成が不良となるが、このときアルカリ（例：炭酸水素ナトリウム）0.04～0.12重量%を添加するとゲル化が遅くならず、皮膜シートの形成が可能となることが分かった。その他の天然・水溶性高分子の添加は、皮膜シート強度を低下させるため好ましくない。

10

【0033】

本発明の皮膜組成物には、カップカラギーナンのゲル化助剤としてカリウム塩を加えることができる。この場合の添加量は、乾燥前の皮膜液段階で0.1重量%以下が好ましい。

【0034】

その他の添加物としては、塩化ナトリウム、ニコチン酸アミド、グリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤などが添加できるが、塩化ナトリウムは本発明の皮膜組成物の調製において、特に温度が低いときの混合物の粘度を低下させ、攪拌を容易にすることができる。また、ニコチン酸アミドについては、皮膜シートが柔らかくなり接着性が向上することが分かった。これらの添加物の添加量は、乾燥前の皮膜液段階で0.1重量%以下が好ましい。また、グリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤は、皮膜液においては脱泡時の消泡効果があり、皮膜シートにおいてはカプセル充填機回転ドラムからの剥離性や皮膜シートの強度を向上させることが分かった。この場合の添加量は、乾燥前の皮膜液段階で1.2重量%以下が好ましい。尚、本発明で好適に用いられる他の界面活性剤として、ショ糖脂肪酸エステル、レシチン等が挙げられる。更に、本発明の皮膜組成物にはゼラチンを用いた皮膜液と同様に色素、三二酸化鉄（ベンガラ）、酸化チタン、防腐剤（パラベン類）、植物油等を添加することもできる。

20

【0035】

本発明による皮膜組成物を用いれば、内容物充填時に加熱を必要とせずに軟カプセルが成形できる。また、皮膜組成物溶液を回転ドラム上で展延して皮膜シートを成形する際に、従来の皮膜組成物では回転ドラムを冷却するが、本発明による皮膜組成物の場合は、50～80℃の温風により回転ドラムを加熱しながら皮膜シートを成形することにより、皮膜シートの機械的強度及び圧着時の接着力が向上し、より高品質な軟カプセルが成形できる。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0036】

（A）平板法による軟カプセル製造実験（表1～8）

比較例1及び実施例1～25に示す処方物につき、各成分の適量をビーカーに入れ、良く攪拌した後、98℃以上の水浴中で15分毎に良く攪拌しながら2時間加熱して溶解し、溶液中の泡がなくなるまで約95℃で保温する。この溶液を厚さ0.6mmに調整した薄層クロマトグラフ用のアプリケーションターに流し入れ、予め50～60℃に加熱しておいたステンレス板上に展延する。2分後に規定の大きさに裁断し、内容液に中鎖脂肪酸トリグリセリドを用いて平板法により軟カプセルを成形し、各処方物の物性（溶解性、流動性、伸展性、ゲル化性、皮膜シート強度）及び軟カプセル成形性（接着性）を評価した。

40

【0037】

尚、接着性の評価結果において、「良好」、「やや劣る」はカプセル化が可能であり、「劣る」はカプセル化不可能であることを意味する。

【0038】

比較例1では、ゼラチンを用いて軟カプセルを成形した。その結果は良好であった。

50

## 【0039】

実施例1～19では、カッパカラギーナンとデンプンと可塑剤と水により軟カプセルを成形した。

## 【0040】

実施例1～11、16～23では、デンプンとして、酸処理デンプン（酸処理ヒドロキシプロピル化タピオカデンプン）とデンプン分解物の組み合わせからなるものを用いた。但し、デンプンとして、未変性デンプン、デンプン誘導体（例えばヒドロキシプロピル化タピオカデンプン）（実施例28、29、43～45、48、49）、可溶性デンプン（実施例30）を用いることもできる。

## 【0041】

実施例12～15では、デンプンとして、酸処理デンプン（酸処理ヒドロキシプロピル化タピオカデンプン）のみを用いた。

## 【0042】

実施例13～15では、本発明の皮膜組成物中における全デンプン量の割合の最小値を示唆している。全デンプン量が減少すると、可塑剤又は精製水の割合が増加する。これにより、皮膜シートの乾燥が悪くなり接着性が悪くなる。本発明の皮膜組成物中に配合できる全デンプン量は、乾燥前の皮膜液段階で35～50重量%、より好ましくは38～47重量%（実施例26～49）である。また、本発明の皮膜組成物中に配合できる水の量は乾燥前の皮膜液段階で30～50重量%、より好ましくは34～46重量%（実施例26～50）である。

## 【0043】

実施例1～3において、酸処理ヒドロキシプロピル化タピオカデンプンの配合割合の減少とともに接着性が悪くなることが確認された。本発明による皮膜組成物中の全デンプン量のうち、酸処理ヒドロキシプロピル化タピオカデンプンが占める割合は50%以上が好ましい。

## 【0044】

実施例4～6において、酸処理ヒドロキシプロピル化タピオカデンプンの配合割合の増加とともにゲル化性が悪くなることが確認された。また、ゲル化性の改善のために、カッパカラギーナンを増量すると溶解性が悪くなる（実施例7～9）。溶解性の改善のために精製水の増量が有効である（実施例10、11）。しかし、精製水の配合割合が大きくなると、皮膜シートの乾燥が悪くなり接着性が悪くなる（実施例12）。

## 【0045】

実施例20～23では、カッパカラギーナン、イオタカラギーナン、デンプンにより軟カプセルを成形した。

## 【0046】

実施例16～25では、カッパカラギーナンとイオタカラギーナンの添加量を確認した。本発明の皮膜組成物中におけるカッパカラギーナンの割合は、乾燥前の皮膜液段階で1.3～2.3重量%が好ましい。また、カッパカラギーナンに対するイオタカラギーナンの比率は1:0～1:3が好ましい。

## 【0047】

実施例1～25では、可塑剤としてグリセリンを用いた。但し、可塑剤として、糖アルコール（例えばD-ソルビトール）（実施例26、30～36、45～47、49）、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、単糖類、二糖類（例えば白糖、トレハロース）（実施例31～33）を用いることもできる。

## 【0048】

実施例1～11、13～25では、可塑剤の配合量を乾燥前の皮膜液段階で10～25重量%とした。

## 【0049】

本発明の皮膜組成物として、カリウム塩（リン酸水素二カリウム）（実施例26、27、30、34～37、39、41）、塩化ナトリウム（実施例32、33、46）、ニコチン酸アミド（実施例31）、グリセリン脂肪酸エステル（実施例24、25、50）を

更に含有できる。

【0050】

【表1】

		比較例1	実施例1	実施例2	実施例3
皮 膜 処 方	ゼラチン	44.0重量%	—	—	—
	酸処理ヒドロキシプロピル化 タピオカデンプン	—	25.0重量%	20.0重量%	15.0重量%
	還元デンプン分解物	—	25.0重量%	30.0重量%	35.0重量%
	カッパカラギーナン	—	2.0重量%	2.0重量%	2.0重量%
	グリセリン	12.0重量%	10.0重量%	10.0重量%	10.0重量%
	精製水	44.0重量%	38.0重量%	38.0重量%	38.0重量%
内容液		中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド
評 価	溶解性	良好	良好	良好	良好
	流動性	良好	良好	良好	良好
	伸展性	良好	良好	良好	良好
	ゲル化性	良好	良好	良好	良好
	皮膜シート強度	良好	良好	良好	良好
	接着性	良好	良好	やや劣る	劣る

10

【0051】

【表2】

		実施例4	実施例5	実施例6	実施例7
皮 膜 処 方	酸処理ヒドロキシプロピル化 タピオカデンプン	35.0重量%	40.0重量%	40.0重量%	40.0重量%
	還元デンプン分解物	15.0重量%	10.0重量%	9.9重量%	9.8重量%
	カッパカラギーナン	2.0重量%	2.0重量%	2.1重量%	2.2重量%
	グリセリン	10.0重量%	10.0重量%	10.0重量%	10.0重量%
	精製水	38.0重量%	38.0重量%	38.0重量%	38.0重量%
	内容液	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド
評 価	溶解性	良好	良好	良好	未溶解物あり
	流動性	良好	良好	良好	やや悪い
	伸展性	良好	良好	良好	やや悪い
	ゲル化性	良好	やや遅い	やや遅い	良好
	皮膜シート強度	良好	やや弱い	やや弱い	良好
	接着性	良好	やや劣る	やや劣る	良好

20

30

【0052】

【表3】

		実施例8	実施例9	実施例10	実施例11
皮 膜 処 方	酸処理ヒドロキシプロピル化 タピオカデンプン	39.8重量%	39.9重量%	44.9重量%	44.9重量%
	カッパカラギーナン	2.2重量%	2.1重量%	2.1重量%	2.1重量%
	グリセリン	20.0重量%	20.0重量%	15.0重量%	10.0重量%
	精製水	38.0重量%	38.0重量%	38.0重量%	43.0重量%
	内容液	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド
	溶解性	未溶解物あり	良好	未溶解物あり	良好
評 価	流動性	良好	良好	やや悪い	良好
	伸展性	良好	良好	やや悪い	良好
	ゲル化性	良好	良好	良好	良好
	皮膜シート強度	良好	良好	良好	良好
	接着性	良好	良好	良好	良好

40

【0053】



【表 4】

		実施例12	実施例13	実施例14	実施例15
皮 膜 処 方	酸処理ヒドロキシプロピル化 タピオカデンプン	44.9重量%	35.0重量%	30.0重量%	30.0重量%
	カッパカラギーナン	2.1重量%	2.0重量%	2.0重量%	2.0重量%
	グリセリン	5.0重量%	20.0重量%	25.0重量%	20.0重量%
	精製水	48.0重量%	43.0重量%	43.0重量%	48.0重量%
	内容液	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド
評 価	溶解性	良 好	良 好	良 好	良 好
	流動性	良 好	良 好	良 好	良 好
	伸展性	良 好	良 好	良 好	良 好
	ゲル化性	良 好	良 好	良 好	良 好
	皮膜シート強度	良 好	良 好	良 好	良 好
	接着性	やや劣る	良 好	やや劣る	やや劣る

10

【0054】

【表 5】

		実施例16	実施例17	実施例18	実施例19
皮 膜 処 方	酸処理ヒドロキシプロピル化 タピオカデンプン	25.0重量%	25.0重量%	25.0重量%	25.0重量%
	還元デンプン分解物	25.0重量%	25.0重量%	25.0重量%	25.0重量%
	カッパカラギーナン	1.6重量%	1.7重量%	2.3重量%	2.4重量%
	グリセリン	10.0重量%	10.0重量%	10.0重量%	10.0重量%
	精製水	38.4重量%	38.3重量%	37.7重量%	37.6重量%
	内容液	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド
評 価	溶解性	良 好	良 好	良 好	良 好
	流動性	良 好	良 好	良 好	やや悪い
	伸展性	良 好	良 好	良 好	やや悪い
	ゲル化性	やや遅い	良 好	良 好	良 好
	皮膜シート強度	やや弱い	良 好	良 好	良 好
	接着性	やや劣る	良 好	良 好	良 好

20

【0055】

【表 6】

		実施例20	実施例21	実施例22	実施例23
皮 膜 処 方	酸処理ヒドロキシプロピル化 タピオカデンプン	25.0重量%	25.0重量%	25.0重量%	25.0重量%
	還元デンプン分解物	13.0重量%	23.5重量%	24.0重量%	24.0重量%
	カッパカラギーナン	2.0重量%	2.0重量%	1.5重量%	1.4重量%
	イオタカラギーナン	2.0重量%	1.5重量%	1.5重量%	1.6重量%
	グリセリン	10.0重量%	10.0重量%	10.0重量%	10.0重量%
	精製水	48.0重量%	38.0重量%	38.0重量%	38.0重量%
	内容液	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド
評 価	溶解性	良 好	良 好	良 好	良 好
	流動性	良 好	良 好	良 好	良 好
	伸展性	良 好	良 好	良 好	良 好
	ゲル化性	良 好	良 好	良 好	やや遅い
	皮膜シート強度	良 好	良 好	良 好	やや弱い
	接着性	良 好	良 好	良 好	やや劣る

30

40

【0056】

【表 7】

実施例24	
皮膜処方	デキストリン(DE5以下)
	32.2重量%
	カッパカラギーナン
	1.3重量%
	イオタカラギーナン
	3.9重量%
	グリセリン
	18.7重量%
評価	グリセリン脂肪酸エステル
	0.7重量%
	炭酸水素ナトリウム
	0.1重量%
	精製水
	43.1重量%
	内容液
	中鎖脂肪酸トリグリセリド
評価	溶解性
	良好
	流動性
	良好
	伸展性
	良好
評価	ゲル化性
	良好
	皮膜シート強度
評価	良好
	接着性
	やや劣る

10

【0057】

【表 8】

実施例25	
皮膜処方	酸処理ヒドロキシプロピル化タピオカデンプン
	35.5重量%
	ヒドロキシプロピル化タピオカデンプン
	2.0重量%
	カッパカラギーナン
	1.4重量%
	イオタカラギーナン
	1.4重量%
評価	グリセリン
	20.2重量%
	グリセリン脂肪酸エステル
	1.2重量%
	精製水
	38.3重量%
	内容液
	中鎖脂肪酸トリグリセリド
評価	溶解性
	良好
	流動性
	良好
	伸展性
	良好
評価	ゲル化性
	良好
	皮膜シート強度
評価	良好
	接着性
	良好

20

【0058】

30

(B) ロータリーダイ式軟カプセルの製造実験 (表 9～16)

図 1 の ロータリーダイ式カプセル充填機 10 を用いた。

ロータリーダイ式カプセル充填機 10 は、タンク 11 から供給される軟カプセル皮膜組成物溶液を左右のキャスティング装置 12 により左右の回転ドラム 13 上に展延して左右の皮膜シート A を得る。左右の皮膜シート A は、潤滑ローラー 14、デフレクトロール 15 を経由して左右の回転する円筒金型 (ダイロール) 16 に送られる。左右の皮膜シート A は、左右の金型 16 の上部に配置されている楔状のセグメント 17 に摺接して左右の金型 16 の間に送り込まれ、金型 16 と連動するポンプ 18 のピストン 18 A が圧送する内容物 B が左右の金型 16 に挟まれて互いに会合する左右の皮膜シート A の間に圧入される。左右の皮膜シート A は、左右の金型 16 の凹部 16 A によりくぼみを付与されるとともに、凹部 16 A の周辺によりくぼみの周囲を圧着される。左右の皮膜シート A のくぼみが完全に閉じられる直前に、内容物 B がそのくぼみに圧入される。左右の皮膜シート A はそのくぼみに内容物 B を圧入された後に、左右の金型 16 における凹部 16 A の周辺によってそのくぼみを完全に閉じられてカプセル C の形状となり、左右の金型 16 の厚切りによりカプセル C の打ち抜きが行なわれる。

40

【0059】

ロータリーダイ式カプセル充填機 10 は、本発明のカプセル製造時には、

a 皮膜シート A を生成する回転ドラム 13 を、50～80℃、より好適には 60～75℃ の温風により加熱し、

b 左右の皮膜シート A を左右の金型 16 の間に送り込むセグメント 17 を加熱せずに常

50

温とし、

c 左右の金型16は左右の皮膜シートAをヒートシールせずに圧着にてカプセル化する

# 【0060】

比較例2及び実施例26～50に記載の処方により軟カプセル皮膜組成物溶液を調製し、ロータリーダイ式カプセル充填機10により軟カプセルを製造した。但し、比較例2については皮膜シート成形時に回転ドラムを冷却し（約20℃）、軟カプセル成形時はセグメントを加熱し（約42℃）皮膜シートをヒートシールによりカプセル化した。また、実施例26～50については、皮膜シート成形時に回転ドラムを50～80℃の温風により加熱し、軟カプセル成形時はセグメントを加熱せず（25～30℃）に皮膜シートを圧着によりカプセル化した。製造した軟カプセルの製剤性（皮膜シート強度、接着性、長期安定性等）を評価した。尚、長期安定性は40℃の恒温槽中で16週間保管した後にカプセルの外観（変形、変色、液漏れの有無）を観察することにより評価する。

# 【0061】

その結果、実施例26～50は、全て比較例2のゼラチンによる軟カプセルと同等の製剤性を示した。

# 【0062】

## 【表9】

		比較例2
皮膜処方	ゼラチン	44.0重量%
	グリセリン	12.0重量%
	精製水	44.0重量%
内容液		中鎖脂肪酸トリグリセリド
評価	皮膜シート強度	良好
	接着性	良好
	長期安定性	異常無し
	その他	異常無し

# 【0063】

## 【表10】

		実施例26	実施例27	実施例28	実施例29
皮膜処方	酸処理ヒドロキシプロピル化タピオカデンプン	22.6重量%	41.3重量%	30.7重量%	39.5重量%
	還元デンプン分解物	22.6重量%	—	14.6重量%	—
	ヒドロキシプロピル化タピオカデンプン	—	—	1.5重量%	1.3重量%
	カッパカラギーナン	1.8重量%	2.1重量%	2.0重量%	1.5重量%
	イオタカラギーナン	—	—	—	1.5重量%
	グリセリン	2.4重量%	13.0重量%	14.6重量%	17.6重量%
	D-ソルビトール	9.9重量%	—	—	—
	リン酸水素ナトリウム	0.1重量%	0.1重量%	—	—
	精製水	40.6重量%	43.5重量%	36.6重量%	38.6重量%
	内容液	中鎖脂肪酸トリグリセリド	中鎖脂肪酸トリグリセリド	中鎖脂肪酸トリグリセリド	ビタミンE添加植物油
評価	皮膜シート強度	良好	良好	良好	良好
	接着性	良好	良好	良好	良好
	長期安定性	異常無し	異常無し	異常無し	異常無し
	その他	異常無し	異常無し	異常無し	異常無し

# 【0064】

【表 1 1】

		実施例30	実施例31	実施例32	実施例33
皮膚 処 方	酸処理ヒドロキシプロピル化 タピオカデンプン	22.3重量%	29.2重量%	28.4重量%	36.4重量%
	還元デンプン分解物	22.3重量%	18.1重量%	17.5重量%	2.0重量%
	可溶性デンプン	4.7重量%	—	—	—
	カッパカラギーナン	1.8重量%	2.1重量%	2.1重量%	2.0重量%
	白陶	—	3.0重量%	—	2.4重量%
	トレハロース	—	—	2.9重量%	—
	グリセリン	2.6重量%	3.0重量%	2.9重量%	8.1重量%
	D-ソルビトール	10.1重量%	6.9重量%	6.7重量%	8.5重量%
	リン酸水素ナトリウム	0.1重量%	—	—	—
	塩化ナトリウム	—	—	0.1重量%	0.1重量%
	ニコチン酸アミド	—	0.1重量%	—	—
	精製水	36.1重量%	37.6重量%	39.4重量%	40.5重量%
内容液		中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド
評 価	皮膚シート強度	良好	良好	良好	良好
	接着性	良好	良好	良好	良好
	長期安定性	異常無し	異常無し	異常無し	異常無し
	その他	異常無し	異常無し	異常無し	異常無し

10

【0065】

【表 1 2】

		実施例34	実施例35	実施例36	実施例37
皮膚 処 方	酸処理ヒドロキシプロピル化 タピオカデンプン	41.6重量%	25.5重量%	23.6重量%	32.3重量%
	還元デンプン分解物	—	14.0重量%	23.6重量%	14.8重量%
	カッパカラギーナン	2.1重量%	1.5重量%	1.9重量%	2.0重量%
	イオタカラギーナン	—	1.5重量%	—	—
	グリセリン	—	10.6重量%	2.5重量%	14.8重量%
	D-ソルビトール	12.3重量%	8.9重量%	10.3重量%	—
	リン酸水素ナトリウム	0.1重量%	0.1重量%	0.1重量%	0.1重量%
	精製水	43.9重量%	37.9重量%	38.0重量%	36.0重量%
	内容液	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド
	評価	良好	良好	良好	良好
評 価	皮膚シート強度	良好	良好	良好	良好
	接着性	良好	良好	良好	良好
	長期安定性	異常無し	異常無し	異常無し	異常無し
	その他	異常無し	異常無し	異常無し	異常無し

20

30

【0066】

【表 1 3】

		実施例38	実施例39	実施例40	実施例41
皮膚 処 方	酸処理ヒドロキシプロピル化 タピオカデンプン	30.4重量%	35.4重量%	39.3重量%	42.0重量%
	還元デンプン分解物	14.3重量%	9.4重量%	—	—
	カッパカラギーナン	1.9重量%	2.1重量%	1.9重量%	2.2重量%
	イオタカラギーナン	1.0重量%	—	0.8重量%	—
	グリセリン	14.3重量%	18.8重量%	20.0重量%	17.7重量%
	リン酸水素ナトリウム	—	0.1重量%	—	0.1重量%
	精製水	38.1重量%	34.2重量%	38.0重量%	38.0重量%
	内容液	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド
評 価	皮膚シート強度	良好	良好	良好	良好
	接着性	良好	良好	良好	良好
	長期安定性	異常無し	異常無し	異常無し	異常無し
	その他	異常無し	異常無し	異常無し	異常無し

40

【0067】

【表 14】

		実施例42	実施例43	実施例44	実施例45
皮 膜 処 方	酸処理ヒドロキシプロピル化 タビオカデンブ	38.8重量%	38.2重量%	34.7重量%	38.3重量%
	ヒドロキシプロピル化 タビオカデンブ	—	2.2重量%	2.9重量%	1.3重量%
	カッパカラギーナン	1.9重量%	1.5重量%	1.6重量%	2.1重量%
	イオタカラギーナン	1.0重量%	1.5重量%	1.6重量%	—
	グリセリン	12.5重量%	15.2重量%	16.3重量%	8.3重量%
	D-ソルビトール	—	—	—	8.8重量%
	精製水	45.8重量%	41.4重量%	42.9重量%	41.2重量%
	内容液	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド
評 価	皮膜シート強度	良好	良好	良好	良好
	接着性	良好	良好	良好	良好
	長期安定性	異常無し	異常無し	異常無し	異常無し
	その他	異常無し	異常無し	異常無し	異常無し

10

【0068】

【表 15】

		実施例46	実施例47	実施例48	実施例49
皮 膜 処 方	酸処理ヒドロキシプロピル化 タビオカデンブ	30.6重量%	29.4重量%	34.0重量%	36.7重量%
	ヒドロキシプロピル化 タビオカデンブ	—	—	4.0重量%	2.0重量%
	還元デンプン分解物	19.1重量%	16.1重量%	—	—
	カッパカラギーナン	2.1重量%	1.9重量%	2.0重量%	2.0重量%
	イオタカラギーナン	—	—	2.0重量%	—
	グリセリン	3.1重量%	3.4重量%	14.0重量%	8.2重量%
	D-ソルビトール	7.3重量%	6.6重量%	—	8.6重量%
	塩化ナトリウム	0.1重量%	—	—	—
	精製水	37.7重量%	42.6重量%	44.0重量%	42.5重量%
	内容液	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド	中鎖脂肪酸トリ グリセリド
評 価	皮膜シート強度	良好	良好	良好	良好
	接着性	良好	良好	良好	良好
	長期安定性	異常無し	異常無し	異常無し	異常無し
	その他	異常無し	異常無し	異常無し	異常無し

20

30

【0069】

【表 16】

		実施例50
皮 膜 処 方	酸処理ヒドロキシプロピル化タビオカデンブ	34.4重量%
	ヒドロキシプロピル化タビオカデンブ	2.0重量%
	カッパカラギーナン	1.4重量%
	イオタカラギーナン	1.4重量%
	グリセリン	23.4重量%
	グリセリン脂肪酸エステル	0.4重量%
	精製水	37.0重量%
内容液		中鎖脂肪酸トリグリセリド
評 価	皮膜シート強度	良好
	接着性	良好
	長期安定性	異常なし
	その他	異常なし

40

【図面の簡単な説明】

【0070】

【図1】 図1はロータリーダイ式カプセル充填機を示す模式図である。

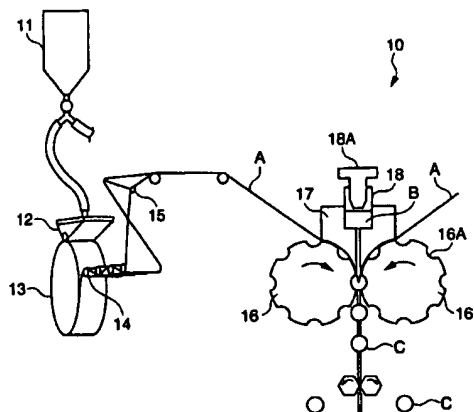
【符号の説明】

【0071】

50

- 10   ロータリーダイ式カプセル充填機
- 13   回転ドラム
- 16   金型
- 17   セグメント

【図1】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**